



TITLE:

腫瘍の同種並びに異種移植

AUTHOR(S):

宮脇, 英夫

CITATION:

宮脇, 英夫. 腫瘍の同種並びに異種移植. 日本外科宝函 1960, 29(3): 765-778

ISSUE DATE:

1960-05-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/207115>

RIGHT:

腫瘍の同種並びに異種移植

京都大学医学部外科学教室第1講座（指導：荒木千里教授）

宮 脇 英 夫

〔原稿受付 昭和35年2月15日〕

HOMOLOGOUS AND HETEROLOGOUS TRANSPLANTATION OF TUMORS

by

HIDEO MIYAWAKI

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School

(Director : Prof. Dr. CHISATO ARAKI)

In the first experiment, five mammary cancers (MC/1, MC/4, MC/5, MC/6, and MC/7) which grew spontaneously in mice of the dd strain, were transplanted to the homologous hosts. Following results were obtained.

1) Transplantation of these five cancers into the brains of homologous hosts was uniformly successful. At present they have reached the 10th, 10th, 6th, 4th, and 3rd transfer generations respectively. Of these five cancers, two (MC/4 and MC/6) were successfully transferred subcutaneously. Serial subcutaneous passages were possible only in the case of MC/4. It was concluded that the brain is superior over the subcutaneous tissue as a site for transplantation not only in primary transfer but also in serial passages.

2) Among these five cancers, MC/4, now called AIM/4 (ARAKI, ISHII, MIYAWAKI), has passed ten consecutive generations of subcutaneous transfer during the past nine months. It is hoped that this tumor can be carried serially as a permanently transplantable strain, since it shows so vigorous a growth upon subcutaneous transplantation.

In the second experiment, nineteen human brain tumors were transplanted heterologously into the brains of rats of the Wistar strain conditioned with both X-irradiation and prednisolone. The series includes four glioblastomas, one astrocytoma, two ependymomas, two medulloblastomas, two pinealomas, two chromophobe adenomas, one craniopharyngioma, four meningiomas, and one neurinoma. Following results were obtained.

1) Of these nineteen brain tumors, "positive take" occurred in one pinealoma. Histologically, the original tumor removed from a patient, was composed of two kinds of cells, large "epithelioid" and small "lymphoid" cells, as in the ordinary pinealoma. The most striking feature of the histological appearance shown by the growing transplants in the brains of heterologous hosts, was the complete disappearance of lymphoid cells. It is suggested that the lymphoid cells in the pinealoma are not an essential tumor constituent. Rather, it would appear reasonable to con-

sider them as a non-neoplastic cellular element, actually of lymphocytic nature, accumulating in the tumor stroma.

2) Two tumors, including craniopharyngioma and meningioma, survived in the heterologous hosts for long periods of time but did not show any evidence of proliferation.

3) The attempt of transferring the other sixteen human brain tumors proved unsuccessful.

(Part of this work will be published in the Archives of Pathology.)

本実験は2部よりなる。実験Ⅰに於いてはマウス自然発生乳癌の同種移植を試み、次にこれを応用して実験Ⅱに於いては、人脳腫瘍の異種移植を行つた。

実験Ⅰ マウス乳癌の同種移植

マウスに自然発生した乳癌を同じ系統のマウスに移植して、その移植性を検討すると共に移植時に見られる腫瘍の生物学的並びに組織学的変化を追求した。この際主として脳内移植を行うことにより、移植腫瘍の発育に対する脳の移植母地としての適合性の有無を検討した。更に癌研究の諸目的に使用する為に可移植性乳癌系の樹立を試みた。

実験方法

生後10～14ヵ月の経産 dd 系マウスに自然発生した乳癌5例を移植に用いた。被移植動物には生後25～40日の同系マウスを使用し、脳又は皮下に移植を行つた。1回の移植に使用したマウスは5～10匹である。

原発腫瘍をグレイフェ氏角膜刀で直径0.5mm以下の小片に細切し、その2～3個を内径0.5mmの先端を鈍に改造した套管針の先に挿入する。脳内移植は右頭頂骨に設けた骨孔より套管針を刺入し、右大脳半球実質内に腫瘍片を移植した。皮下移植の場合は臀部皮切部より套管針を挿入し、右側腹部皮下に移植した。操作は全て無菌的に行つた。

移植後観察期間は最大150日に及ぶが、この期間中に癌死せるもの又は発育腫瘍の為に悪液質が著明とな

つたもの、即ち移植陽性例はその都度移植部位に応じ全脳又は皮下腫瘍を摘出して標本作製を行つた。この際次代マウスに継代する必要がある場合には初回移植と同じ方法で脳又は皮下移植を行つた。摘出標本は10%フォルマリン固定、パラフィン包埋の後4μの切片となし、ヘマトキシリン・エオジン染色を行つた。

実験結果

先づ移植陽性例に共通した所見を述べる。脳内移植についてみるに、発育の極初期にある小腫瘍の存在を頭蓋外より探知することは先づ不可能であるが、発育が進み腫瘍の直径が5mmを超えると次第に右のみならず左の頭頂骨も膨隆し始める。更に腫瘍が圧排性に発育するにつれ頭頂骨膨隆は一層著明となり矢状縫合が哆開して来る。しかし前頭骨は最後迄膨隆しない。従つてマウス頭部を前後方向に触診すると平坦な前頭骨から冠状縫合を明確な境として頭頂骨が急に盛上つている状態を触知することが出来る(図1)。直径7～9mmの球状腫瘍が発達するに至ると、宿主マウスは過敏状態、或いは逆に不活潑で運動に乏しい状態となり間もなく全身衰弱の下に斃死する。皮下移植の場合は移植陽性例の判定は容易であつて、移植部皮膚の触診により発育の極初期にある直径2mm程度の小腫瘍でも触知可能である。充分に発育した腫瘍は屢々軀幹と同

表1 5例の乳癌が移植の際に示す態度

	MC/1	MC/4	MC/5	MC/6	MC/7
継代移植部位	脳	脳・皮下	脳	脳	脳
第1代移植率 (TAKES/ANIMALS)	2/5	2/10	3/5	2/5	2/4
2代以降移植率	50%	70-80%	90-100%	50-80%	50-80%
生存日数	20-40日	20-40日	20-30日	20-50日	20-40日
現在継代数	10	10	6	4	3

大、又はそれ以上に達し、宿主マウスは漸時悪液質の状態となつて斃死する(図2)。

移植に用いた自然発生乳癌は5例である(MC/1, MC/4, MC/5, MC/6, MC/7)。表1にこれらの5例の乳癌が移植の際に示す生物学的態度を一括表示した。脳内移植は5例とも例外なしに移植陽性であり、且脳内にて継代可能であつて、現在10, 10, 6, 4, 3の各代の経過を観察中である。脳内に於いて十分に發育した腫瘍は5例とも圧排性に増殖した、球状の腫瘍であつて、周囲脳とは明確に境界されている(図3)。この

増殖様式は、吉田肉腫をラッテの脳内に移植した際に見られる如き接種部位や蜘蛛膜下腔の瀰漫性浸潤による發育とは全く対照的である(18)。第1代移植率は全般に低率であつて20~40%の範囲に止まつているが第2代で高くなり、3代以降は2代に於ける移植率が維持される。現在迄の継代数の範囲内では移植率の上昇は見られていない。移植後癌死するに至る迄の生存日数は継代によつて次第に短縮する傾向を示すが、現在の段階ではいまだ一定せず各系共可成の変動が見られる。

表2 脳内移植と皮下移植との比較

	MC/1	MC/4	MC/5	MC/6	MC/7
初回脳内移植	+	+	+	+	+
脳内継代移植	+	+	+	+	+
初回皮下移植	+	+	-	+	-
皮下継代移植		+		-	

+: 移植陽性 -: 移植陰性

次に脳内移植と皮下移植の比較を行つた結果を表2に示す。全例共初回脳内移植は陽性で、且脳内で継代移植することも可能であるが(図4)、皮下移植性は腫瘍により大差がある。MC/1は脳内継代の途中で、他の4系は原発腫瘍の初回移植時に脳内移植と同時に皮下移植をも合わせ試みた。この中初回皮下移植が陽性で宿主マウスを癌死せしめるに至つたのはMC/4とMC/6の2例のみであつた。更にこの2例について継代皮下移植を試みたところ、MC/4は毎回陽性であつてその増殖力にいささかの衰えも見られず、10代に達した現在に於いても末期には軀幹をしのぐ巨大な皮下腫瘍となり移植後20~40日で宿主マウスを癌死せしめる(図5, 6)。一方MC/6の第2代皮下移植は不成功に終り腫瘍の發育は見られなかつた。MC/1の皮下移植は脳内移植時の生存日数20~40日の数倍に及ぶ潜伏期間を置いてマウス7匹中3匹に小腫瘍結節の発生を認めたが、その發育は極めて緩慢で移植後119~167日で肝壊死で斃死したがその際腫瘍は小指頭大を超えるには至らなかつた。結局皮下累代移植で残つた乳癌系は5系中1系、即ちMC/4のみとなつた。

原発腫瘍の組織像はMC/1は囊腫状腺癌であり、他の4系は単純癌と腺癌とが種々の割合に混じた所謂 varied tumor である。各乳癌とも継代移植の過程に於いてその組織像の基本的な様式はその維持される。しかしながら継代の初期にあつては世代により、

又同一世代でも宿主マウスにより組織像には可成の変異が見られる。この時期を過ぎると次第に組織像は固定されてくる。その典型的な例をMC/4によつて示す。MC/4の原発腫瘍は varied tumor と称すべきもので単純癌組織と腺癌組織の混合によつて構成された腫瘍であり、この両者間には移行像も見られ、又腺癌組織も腺房構造を主体とする部分から腺管形成の発達した部分に至る迄種々の移行像が見られる(図7, 8)。移植第1代の組織像は原腫瘍と大差がなかつたが第2代、第3代に於いては脳内移植、皮下移植の何れの場合に於いても原腫瘍には見られなかつた乳頭状囊腫腺癌像や円柱上皮癌様組織が出現し、原腫瘍に比し遙かに多彩な腺癌組織像を示した(図9, 10)。他方、単純癌組織部に於いては癌細胞巢に中心壊死の傾向が強くなり所謂 comedo type の像を示すようになって来た(図11)。4代以降になると典型的な腺癌像は全く影をひそめ専ら単純癌組織で占められるようになった。しかも組織像は anaplastic な様相を呈し、腫瘍の急速な遠心性發育の結果中心壊死が著明で、癌細胞は壊死巣を囲んで comedo type の癌巣を作るか、或いは広汎な壊死巣の周辺部を不規則に蛇行した細胞索を形成する。癌細胞は cellular detachment の傾向が顕著な無秩序な集団をなし多数の核分裂像を示す(図12, 13)。

考 按

腫瘍の移植の成否は宿主動物と腫瘍の双方に関連した色々複雑な因子に左右されるが、移植の実際に当つて先づ問題となるのは移植部位である。現在可移植性結節型腫瘍の移植に広く用いられる部位は皮下である。脳については古くから移植腫瘍の発育に好都合である、即ちつき易い部位であるという事実は知られていたけれども、移植の実際に使用されることは稀である。一般に「移植癌が成立する際には移植された腫瘍に含まれた間質はことごとく壊死に陥り、生き残つた少数の癌細胞が宿主より提供された間質を足場として増殖をおこす」となすのは Rössle 以来の定説であるが、最近に至り Greene は脳の結合織は他臓器のそれに比べ移植腫瘍の発育に最も適合した足場を供給することを広汎な同種並びに異種移植実験で示した(4)。本実験では先づ同種移植に於ける脳の移植部位としての適合性を検討した。即ち MC/1, MC/4, MC/5, MC/6, MC/7 の 5 例の dd 系マウス原発乳癌は等しく dd 系マウス脳内に移植可能であるのみならず脳内に移植すること易いことも容易であつた。一方皮下移植に於いてはこの中 MC/4 と MC/6 の 2 系だけが初回移植陽性で、皮下継代を長期間続け得たのは MC/4 のみであつた。即ち脳は初回移植部位としてのみならず、継代移植部位としても皮下に比べ卓越していることがわかる。

本実験の第 2 の主要な目的は可移植性乳癌系を樹立することにある。現今マウスの可移植性乳癌として確立された系統は Dunham 及び Stewart がまとめたリストによると 40 種ある(2)。その大多数は 1943 年から 1951 年の間に分離された新しい系統であるが、中には Carcinoma 63 Bashford の如く半世紀以上に亘つて継代されて来た系統もある。このように無限に継代し得る為には最も実際の立場から次の諸点が要求される。第 1 に、充分大きな増殖力を持つた腫瘍であること。即ち極く短期間に大きく発育し、且高い移植率を示すこと。第 2 に、移植手技は極めて簡単で初心者でも容易に出来ること。又移植手技による宿主動物の死亡率は皆無であること。第 3 に、宿主として使用するマウスは飼育し易くてよく繁殖する系統であること。移植癌の発育という点から見ると脳は確かに移植部位として優れている。しかし以上挙げた条件にあてはめて見ると脳は永久可移植性腫瘍系の維持には皮下に比べ非常に不都合な面を持つて居る。即ち脳内移植

手技は熟練を要し、宿主動物にとつては侵襲が大きい。頭蓋腔内という限定された部位である為、たとえ最大限に発育しても左程大きな腫瘍が得られない。又発育状況をまのあたりに観察出来ない。従つて楽に皮下移植出来る腫瘍でなければならないことになる。

マウスには自然発生乳癌が多いが現在わが国で作られた可移植性乳癌系は阪大乳癌、癌研系乳癌等極く少数を数えるに過ぎない。これは上述の条件を満足する自然発生乳癌に遭遇する機会が稀であることを物語っている。ここに報告した MC/1 は現在 10 代、1 年間に亘り脳内継代を続けているがいまだに皮下に移植陽性とはならない。脳内移植率も低率で約 50% に過ぎない。このような腫瘍系は絶えず絶滅の危機にさらされているわけであつてその系統の維持には細心の注意を要する。MC/4 は増殖力が非常に大きい腫瘍であつて、幸運にも前述の如き稀な機会に遭遇した例と見做される。現在 10 代、9 ヶ月に亘り皮下継代を続けているが依然として旺盛な増殖を繰返している。本腫瘍の移植は当初は実験方法に述べた如き細切法によつていたが、継代中にホモゲナイザーですりつぶし細胞浮游液として注射器で皮下接種する方法でも高率に移植出来ることがわかつたので現在は専ら本法を使用している。一般に細切法に比べホモゲナイザーによる磨細法は手技は遙かに簡単であるけれども、癌細胞に強い挫滅を加へ移植に不利な条件をもたらすものである。逆に本法により移植可能な腫瘍は生活力の旺盛な腫瘍であると考えられる。本腫瘍は皮下、脳のみならず腹腔内にも移植可能である。腹腔内移植は 100% 陽性で血性腹水を伴つて diffuse peritoneal carcinomatosis の状態となる(図 14)。已に 10 代を経過した現在、永久可移植性である可能性は極めて濃厚である。本腫瘍系は継代により無限に維持される限り移植癌、とくに結節癌を必要とする種々の研究目的に有力な手段を提供するものであつて、今後の記載に於いては可移植性乳癌 AIM/4 (荒木・石井・宮脇)と呼ぶことを提唱する。

可移植性腫瘍は継代により生存日数、移植陽性率等の生物学的性状が変る以外に組織像も変化することが多い。例えば肉腫 3 号(白淵)は当初線維肉腫と粘液肉腫の混在した腫瘍であつたが皮下継代により次第に粘液肉腫の部分が失われた。一方腹腔内継代により線維肉腫は細網肉腫へと変化した(10)。本実験に於ける MC/4 は当初腺癌組織と単純癌組織とが混在した腫瘍であつたが、4 代以後の継代に於いては単純癌組織の

み残り、且 anaplastic な様相を帯びて来た。かかる事実は癌細胞間に淘汰の現象が起り、より増殖度の大きい癌細胞が選択優位を占める結果であると解釈される。

実験Ⅱ 人脳腫瘍の異種移植

1945年に Greene は人脳腫瘍をモルモットの前眼房内に異種移植することに成功した(5)。その後多くの研究者により脳腫瘍はもとより各種の人腫瘍の前眼房移植が試みられたが成功率は極めて低く必ずしも満足な結果が得られなかつた(7, 8, 9, 15)。

1953年に至り Toolan は異種腫瘍に対する宿主の免疫反応を抑制する目的で宿主に対するレ線照射及びコーチゾン投与を行い、ハムスター cheek pouch 又はラッテ皮下に人癌を継代移植することに成功した(4)。かかる処置は conditioning と呼ばれ人癌異種移植の際に於ける有効性が確認されるに至つた(10, 11, 13)。

実験Ⅰの同種移植実験に於いては脳が移植部位として優れていることを確認したが、実験Ⅱに於いては同様の方法によつて人脳腫瘍の異種脳内移植を試みた。且この際に conditioning を併用して移植率の向上をはかつた。脳腫瘍を用いた理由は、第1にその組織発生に尚多くの未解決な問題を含んで居り、移植によつて示された組織学的、並びに生物学的態度の変化からこの問題について何らかの手掛りが得られないであろうかということ。第2に移植元、移植部位の関連に於いて脳は脳腫瘍に対して l'organ correspondant をなす。即ち移植部位としての実験動物脳は移植元である脳腫瘍に対してその発生母組織に近似した培地を提供することである。

実験方法

宿主動物としては主としてウイスター系ラッテを用いたが、それ以外に dd 系及び C3H 系マウスも使用した。動物は全て生後30日前後の雌又は雄である。

conditioning としてレ線照射及びブレドニゾロン・アセテート投与を行つた。レ線照射は移植施行前1～6日の間にラッテには 200r、マウスには150rの1回全身照射を行つた。(照射条件：160KVP, 3 ma, 0.4mm Cu+0.5mm Al filters, TSD 40cm, 11.4r/min)。ブレドニゾロンは移植前8日間、移植後16日間連日 2mg/kg の割合で腹腔内投与した。

移植に使用した人脳腫瘍は全て京大外科第一講座の手術例に由来する。移植部位は全て脳内であつて手技

は実験Ⅰに準じて細切法により行つた。套管針はラッテに対しては内径 0.8mm、マウスに対しては内径 0.5mm のものを使用した。標本作製は実験Ⅰと同様に行い、ヘマトキシリン・エオジン染色によつた。

実験結果

先づ始めに実験結果の判定基準を設けた。即ち、

1) "positive take". 肉眼的並びに組織学的に移植腫瘍の積極的増殖の立証されたもの。

2) "survival". 移植後30～40日以上に亘つて腫瘍細胞が個々に、又は集団として生存しているが増殖したという証拠のないもの。

3) "negative" 移植後30～40日以内に壊死におち入り吸収されたもの。

表3に人脳腫瘍のラッテ脳内移植の成績を示す。移植に用いた脳腫瘍は19例でこの中11例は神経膠腫、残りの8例はその他原発性脳腫瘍である。移植後最大観察期間は腫瘍により異り 80乃至 196日に亘っている。この19例の中 "positive take" を示したのは No. 11 pinealoma の1例であつた。"survival" に属するものは No. 14 craniopharyngioma、及び No. 18 meningioma の計2例であつた。glioblastoma 4例を含む残りの16例は全て "negative" であつた。

マウス脳内移植に用いた脳腫瘍は13例で、glioblastoma 6例、pinealoma 3例、meningioma 4例よりなる。最大観察期間は 66～195日に及ぶが全例共移植は不成功に終つた。3例の pinealoma の中1例はラッテ脳内移植で "positive take" を示した例であるがマウスでは "negative" であつた。

No. 11 pinealoma. 12才男子の松果体部に原発した腫瘍で、右側脳室壁に沿つて前方へ進み右前頭葉深部に浸潤していた。組織学的には大きな epithelioid cell と小形の lymphoid cell とからなる two-cell pattern を示す(図15)。この2種の細胞はモザイク様配列をとる傾向を示してはいるが、lymphoid cell はむしろ瀰漫性に血管周囲に群つていて、さながら lymphoid cell が先陣をなして周囲の脳実質内へ浸潤して行くかの如き印象を与える(図16)。epithelioid cell はクロマチンに富んだ円形乃至卵円形の核と不明瞭な細胞質を持ち可成多形性に富む。核分裂像も多く見られ Ringertz の分類(12)に従うと "undifferentiated tumor" に属する。

移植翌日に斃死したラッテ脳内の移植腫瘍は原腫瘍と同じく2種の細胞より構成されている(図17)。

表3 人脳腫瘍のラッテ脳内異種移植成績

腫瘍 No.	患 者	腫 瘍 型	使用動物数	最大観察期間 (日)	移植成績
1	大 ○ 茂 ○	Glioblastoma multiforme	10	155	—
2	高 ○ つ ○	Glioblastoma multiforme	7	196	—
3	太 ○ 進	Glioblastoma multiforme	25	170	—
4	斉 ○ 茂 ○	Glioblastoma multiforme	15	159	—
5	上 ○ 和 ○	Astrocytoma	10	137	—
6	山 ○ 年 ○	Ependymoma	9	124	—
7	福 ○ 賢 ○	Ependymoma	14	89	—
8	村 ○ 義 ○	Medulloblastoma	20	146	—
9	山 ○ 陽 ○	Medulloblastoma	10	166	—
10	平 ○ 操	Pinealoma	10	160	—
11	野 ○ 博 ○	Pinealoma	15	80	+
12	金 ○ 正 ○	Chromophobe Adenoma	7	87	—
13	水 ○ ゆ ○	Chromophobe Adenoma	5	83	—
14	鎌 ○ 末 ○	Craniopharyngioma	4	87	○
15	平 ○ 寿 ○	Meningioma	5	84	—
16	田 ○ 清 ○	Meningioma	7	92	—
17	高 ○ 宇 ○	Meningioma	5	82	—
18	椎 ○ 吉 ○	Meningioma	14	98	○
19	川 ○ さ ○	Neurinoma	3	100	—

+: "positive take" ○: "survival" -: "negative"

移植後80日目に屠殺せる7匹のラッテ中2匹に於いて球状、充実性腫瘍の発育を見た(図18)。発育腫瘍は移植当時に比べ直径が4～5倍に増加していた。その組織像に見られた最も顕著な所見は lymphoid cell が完全に消失して two-cell pattern が失われていることであつた(図19)。発育腫瘍は専ら明るい大きな胞体とクロマチンに富んだ核を持った epithelioid cell から構成されていた。epithelioid cell は移植元の特徴をよく再現し、多数の核分裂像や血管新生も見られた(図20)。周囲脳実質との境界は鮮明で、周囲脳組織に於ける反応性炎症は極めて軽微であつた。

前述の如く同じ pinealoma をマウス脳内に移植し最長194日に及ぶ観察を行つたが腫瘍細胞の片鱗だに認めることが出来なかつた。

No. 14 craniopharyngioma. 53才男子の鞍上部に原発せる囊腫状腫瘍で、組織像は円柱状細胞が不規則な巣状又は索状配列をなしている(図21)。

移植後87日目に屠殺したラッテの脳内に於いて、移植元の特徴的配列をよく具備した腫瘍細胞集団の生存を確認し得た(図22)。

No. 18 meningioma. 37才男子の嗅窩部に発生

せる腫瘍で、組織学的には meningotheliomatous meningioma である(図23)。

移植後14日目のラッテ脳内に薄い結合組織被膜に囲まれた合胞性の腫瘍細胞巣を認めた(図24)。変性、壊死の徴候は認められない。

移植後56日目のラッテ脳内に於いて、腫瘍細胞巣は尚可成よく原腫瘍の面影を止めているが原腫瘍に比し大きさを減じ、処々にピクノーゼ、硝子化等の変性の兆しが見られる(図25)。

引き続き移植後98日近観察を続けたが最早ラッテ脳内に腫瘍細胞の生存を認めることは出来なかつた。

以上2例の "survival" 例は "positive take" 例と次の諸点で相異している。1) 大きさの増大や核分裂像の如く積極的に増殖したという証拠が見られない。2) 腫瘍細胞巣の一部に種々の程度の変性が起つている。3) 腫瘍巣内血管新生は極めて貧弱であるか、或いは全く認められない。4) 腫瘍巣を取囲む脳組織には異物性炎症が起り、円形細胞浸潤や脂肪顆粒細胞、巨細胞の出現が見られる。

前述の如くラッテ脳内移植を行つた残りの16例と、マウス脳内移植を行つた13例の脳腫瘍は、早いものは

移植後5~10日で著明な変性を起し、何れも30~40日以内に完全に吸収された。これら“negative”例に見られる早期の変化は移植腫瘍の種類如何に拘らず全て同様の過程をたどる。乃ち移植腫瘍片を中心として中等度乃至強度の炎症反応が起り、リンパ球、形質細胞、多核白血球、ミクログリア細胞が集まり血管怒張が見られる。この炎症反応はラッテよりもマウスの場合に強く出現する。その結果移植された腫瘍細胞は胞体膨化、空胞形成、ピクノーゼ等の一連の変性過程をたどり、遂には崩壊した核の遺残をまじえた均質な壊死巣となり完全に吸収される。初期の炎症が消褪したあとには gliosis, 又は時として線維化が見られる。

考 按

人癌異種移植実験は研究者により極めてまちまちな陽性率が報告されている。これは研究者により移植成績の判定基準が異なるからである。本実験に於いては前述の如き3群に分けて判定した。時折“survival”に相当する例を以て移植成功とする報告が見られるが、移植成功例とは“positive take”, 乃ち肉眼的にも組織学的にも腫瘍の積極的増殖が証明されたものでなければならない。本実験に於いて、標本を通覧した結果大多数の移植片は移植後30~40日以内に完全な変性崩壊におちいり、この時期を過ぎると生存腫瘍細胞に遭遇することは極めて稀であることがわかった。このように長期間異種生体内で腫瘍細胞が生き長らえているという事実は、たとえ少数例であつても癌細胞の生物学的態度に関連した多くの問題を含んで居る。従つてこの時期を境として“survival”と“negative”とを区別した。

人癌を実験動物に異種移植する際に通常用いられる移植部位はマウス、ラッテの皮下、ハムスターの cheek pouch 又はモルモットの前眼房であつて脳内移植に関する報告は極めて少い。Greene (4) は22例の人癌を用いその中10例に於いて異種脳内移植が可能であつたと報告したが、Chesterman が行つた同様の実験は人癌20例中肉眼的増殖を確認し得たのは2例のみであつた(1)。本実験に於いても19例の腫瘍中わずか1例に眞の意味に於ける腫瘍の増殖を見たに過ぎず満足すべき結果とは云い難い。Greene の報告に於ける移植成功例には“survival”に属せしめるべきものが多数含まれているから、本実験のように厳密な判定基準をとれば彼の移植成功率は可成低くなる。

実験Ⅰの同種移植に於いては脳が移植部位として極

めて好都合であることを示した。更に、この事実を応用した本実験に於いては実験動物脳は人癌の發育をも可能ならしめることを示した。しかし同種移植に比べ異種移植の成功率は極めて低率であつた。たとえ脳を移植部位に選んでも異種動物間には尚且打ち克つ難い大きな species barrier が存在するという事実はさておき、かかる低率を招いた原因としては次の2点が考慮されねばならない。先づ脳腫瘍を移植元にしたことである。この点に関してはモルモットの前眼房移植による成績であるが Martin が行つた実験が参考になる(8)。乃ち彼は脳腫瘍と脳以外の各部に発生した癌腫、肉腫の異種移植性を比較した結果、成功率が最も高いのは転移性脳腫瘍で、各部の癌腫、肉腫がこれに次ぎ、原発性脳腫瘍の移植率は最も不良であつた。次に考慮されねばならないのは conditioning の方法に關してである。稀な例外的な場合を除き人癌の皮下又はハムスター cheek pouch への異種移植はレ線、コーチゾン等による conditioning を行わなければ移植は不可能であり、しかも移植の成功率は数%に過ぎない。一方、異種脳内移植の場合は conditioning の方法及びその効果に關していまだに確実な知見が得られていない。Greene の脳内移植実験は全て無処置の動物に対して行われたものであり、Chesterman の実験ではコーチゾン投与を行つた例もあるが少数例である為その効果を確認するには至らなかつた。本実験に於いては全例ともレ線及びブレドニゾンによる conditioning を行つたにも拘らず“positive take”の率を向上させることが出来なかつた。一般に conditioning は強力に行わなければ効果がない。成功した場合は早いものは10日以内、遅くとも数週で大きな腫瘍の發育が見られる皮下又はハムスター cheek pouch への異種移植の場合は中毒量に近い大量のレ線、コーチゾン投与が可能である。しかし異種脳内移植の観察期間は腫瘍により異なるが一般に数ヶ月の長期間に及ぶのであつて、宿主動物の生命維持の為に充分大量の conditioning を行うわけには行かない。乃ち脳内移植の場合の conditioning は宿主動物の長期間生存を可能ならしめる範囲内に制限される。本実験ではレ線及びブレドニゾンによる著明な中毒症状は見られず、かえつて投与量が少きに失したと考えられるのであつて適切な投与量及び投与期間について今後再検討を要する。

“positive take”の pinealoma の1例は lymphoid cell の本質に關して有力な示唆を与える。pinealoma

の lymphoid cell の本質に関して、Horrax および Bailey (10) はこれを神経膠性細胞とみなし、一方 Globus および Silbert は間葉性起源で線維芽細胞に分化し得る細胞であるとした (3)。本症例に於いて lymphoid cell は血管周囲に瀰漫性に拡がり、あたかも lymphoid cell が先になつて浸潤して行くかの如き様相を呈していたが、これと全く軌を一にする pinealoma は Zülch の症例にも見られる (9)。彼は pinealoma, gangliocytoma, oligodendroglioma 等に現れる lymphoid cell は発育初期の未分化な腫瘍細胞であつて、腫瘍に接した脳実質部に浸潤して行つた後に分化した腫瘍細胞になる可能性を推測している。Pierce, Verney 及び Dixon がハムスター cheek pouch に移植している human testicular choriocarcinoma Pitt 89 及び Pitt 100 は syncytiotrophoblast と cytotrophoblast とが同様によく分裂増殖を繰返し定型的な organoid 構造を保つた状態で継代されている (11)。即ち2種の構成細胞の双方が腫瘍性格を有する dual composition の腫瘍にあつては移植後その何れもが同様によく増殖するものであることを示している。一般に腫瘍の間質を論ずる場合には固有間質と偶然間質とを区別せねばならない (4)。前者は腫瘍実質細胞の増殖に随伴して特別に増殖成長した間質であり、後者は腫瘍の発育に当つて已存の血管結合組織が腫瘍中に取込まれたものである。即ち固有間質はそれ自体可成腫瘍性格を帯びたものと見做される。

本実験に於いては当初 dual composition を示した pinealoma の異種脳内移植によつて lymphoid cell の完全消失が見られた。この事実の示す限りに於いては lymphoid cell は腫瘍実質細胞であるとは考え難く、又固有間質の構成細胞と見做すことも困難である。lymphoid cell は Ringertz, Nordenstam 及び Flyger の報告 (12) のように定型的な芽中心を形成する場合も見られるから腫瘍間質に集簇したリンパ球と見做すのが妥当と考えられる。

craniopharyngioma 及び meningioma に見られた “survival” の状態は二様に解釈出来る。第1は、非常に長い経過で退化、吸収されるとする見方である。即ち本質的には “negative” と異ならないが退化の過程が緩慢に行われるとする考え方である。第2は、腫瘍細胞が一時仮眠状態に止まつていてその後積極的に増殖を始めるとする見方である。Greene の実験 (5) に見られるように glioblastoma の異種前眼房内移植に於いて “survival” の状態を続けた腫瘍が1年以上

たつてからやつと増殖を開始したような例があるから、第2の可能性も否定出来ない。何れにせよ “survival” とは宿主と腫瘍との間に均衡が保たれた状態であつて、その均衡が破れた場合に以上二通りの過程の何れかをとるようになるものと解せられる。

総括並びに結論

I) dd 系マウス自然発生乳癌5例を同系マウスに同種移植し次の結論を得た。

1) 5例の乳癌は全例とも例外なく初回脳内移植が可能であるのみならず脳内で継代移植することも容易であつた。初回皮下移植は2例のみ可能であり、皮下で継代移植し得たのはこの中1例だけであつた。即ち脳は皮下に比べ初回移植時は勿論、継代移植の際にも腫瘍の発育に好適な培地を提供する。

2) この5例の中 AIM/4 (荒木・石井・宮脇) は現在10代、9ヵ月に亘り皮下継代中の乳癌系で、その増殖力の旺盛なことから永久可移植性である可能性が極めて濃厚な系統である。

3) 継代移植により腫瘍の組織像は単純化される。これは最も増殖力の強い癌細胞が選択優位を占める為であると解釈される。

II) 各種人脳腫瘍19例をレ線照射及びブレイドニゾン投与による conditioning を行つたウイスター系ラットの脳内に異種移植し次の結果を得た。

1) pinealoma の1例に “positive take” の結果を得た。ラット脳内に発育した pinealoma に於いては lymphoid cell が完全に消失した。この事実は pinealoma の lymphoid cell に腫瘍実質細胞としての意義は勿論のこと、固有間質の構成細胞としての意義も附することが出来ないことを示すものとして注目に値する。

2) craniopharyngioma 及び meningioma の2例に “survival” の結果を得た。これは宿主、腫瘍両者間に均衡が保たれた状態と解せられる。

3) その他16例の人脳腫瘍の異種脳内移植成績は “negative” に終つた。

本実験の要旨は第17回 (昭和33年) 及び第18回 (昭和34年) 日本癌学会総会に於いて発表した。

本研究はロックフェラー財団研究助成金の援助を受けた。

稿を終るに當り、本研究に始終御懇切な御指導、御教示を賜つた恩師荒木千里教授、また本研究の遂行に暖かき御鞭撻を頂いた石井昌三講師に深甚の謝意を捧



図1 乳癌MC/1. 9代. 脳内移植後38日. 發育せる脳腫瘍の為に頭頂骨が膨隆している.



図2 乳癌 MC/6. 1代. 皮下移植後59日.



図3 乳癌MC/1. 7代. 脳内移植後39日. 右大脳半球を占める圧排性に發育せる腫瘍.

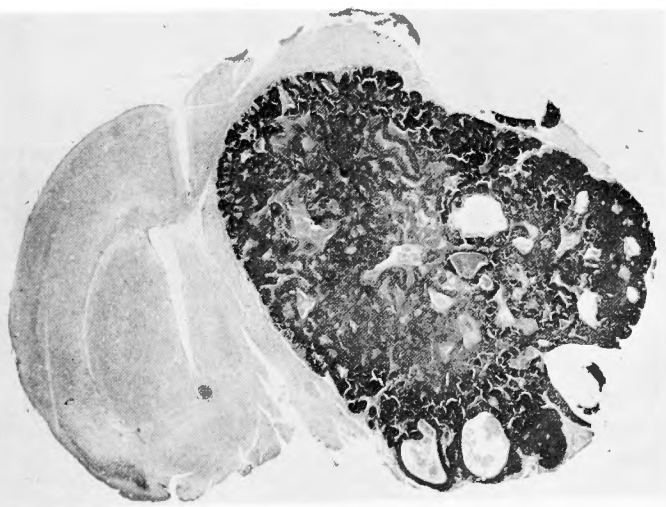


図4 乳癌 MC/4. 5代. 脳内移植後37日. 前頭断.

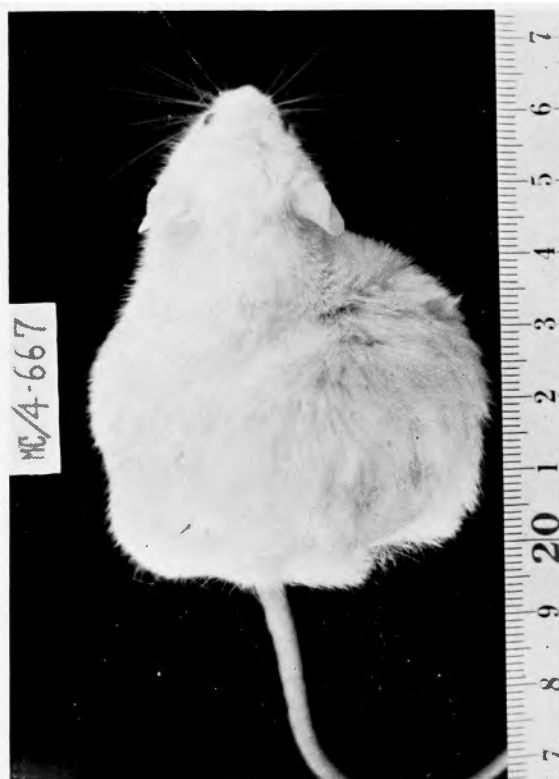


図5 乳癌MC/4. 7代. 皮下移植後39日. 巨大な皮下腫瘍の発育.



図6 乳癌MC/4. 7代. 同上摘出腫瘍.

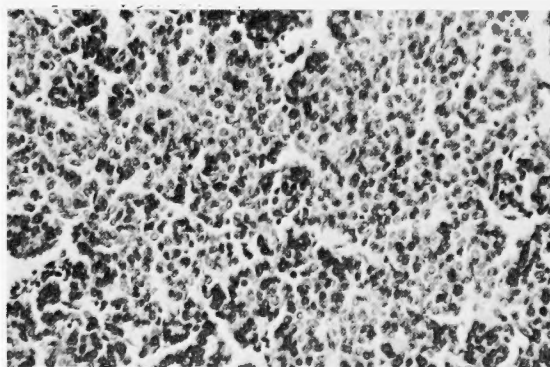


図7 乳癌MC/4. 原発腫瘍. 単純癌組織. H・E染色. $\times 200$.

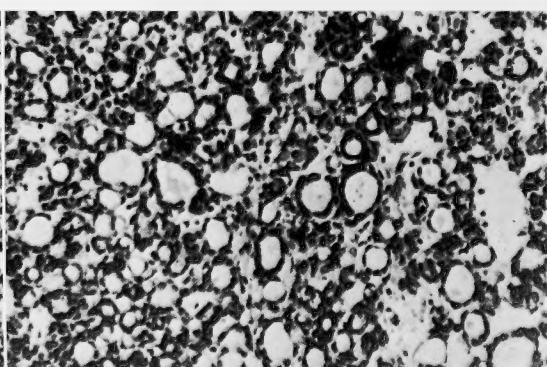


図8 乳癌MC/4. 原発腫瘍. 腺管形成の発達した腺癌組織. H・E染色. $\times 200$.

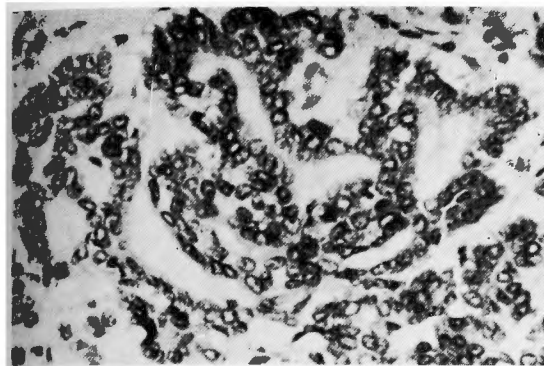


図9 乳癌 MC/4. 2代, 皮下移植後116日, 腺癌組織. 不規則な管腔を開んで円柱状の癌細胞が配列. H・E染色. $\times 340$.

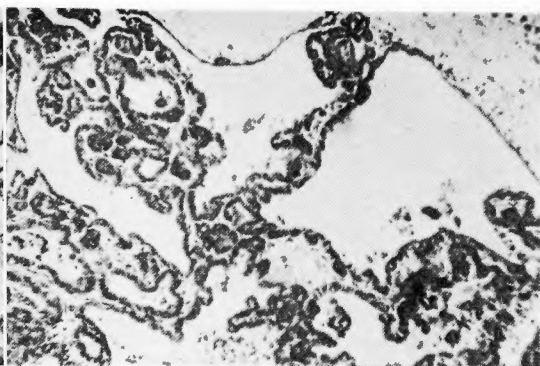


図10 乳癌 MC/4. 3代, 脳内移植後52日, 乳頭状囊腫腺癌組織. H・E染色. $\times 100$.

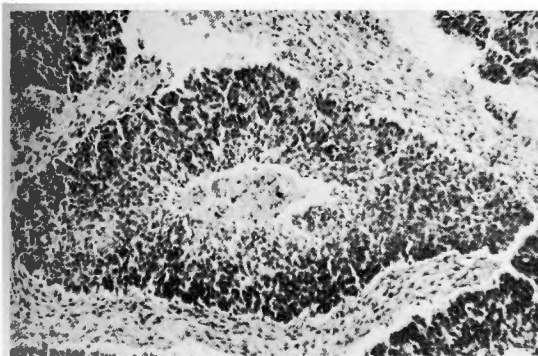


図11 乳癌 MC/4. 3代, 皮下移植後26日, 単純癌組織, comedo type. H・E染色. $\times 100$.

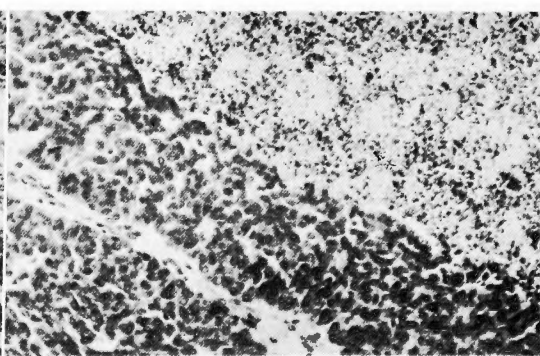


図12 乳癌 MC/4. 5代, 皮下移植後25日, 壊死巣周囲の帯状癌細胞巣. H・E染色. $\times 200$.

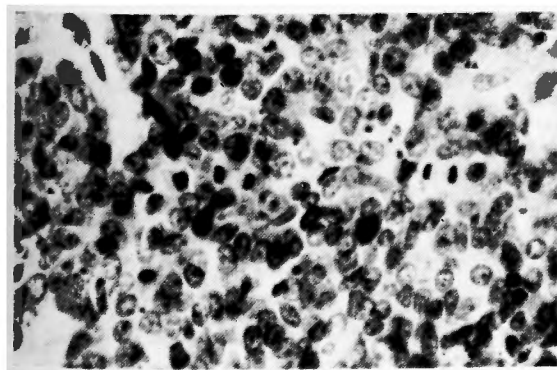


図13 乳癌 MC/4. 4代, 脳内移植後23日, 2箇の核分裂像を認める. H・E染色. $\times 490$.



図14 乳癌 MC/4. 6代, 腹腔内移植後22日, 後腹膜腔, 腹壁腹膜, 横隔膜に於ける多数の腫瘍結節形成.

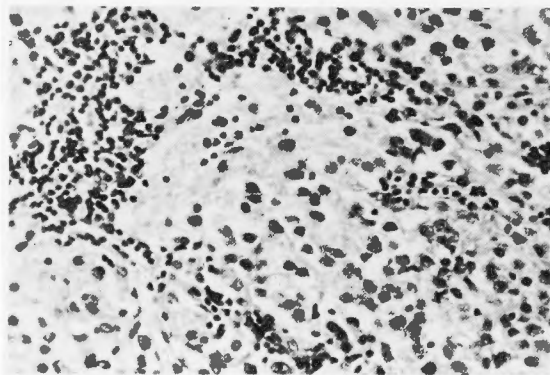


図15 No. 11 pinealoma. 原腫瘍, dual compositionを示す. H・E染色. $\times 200$.

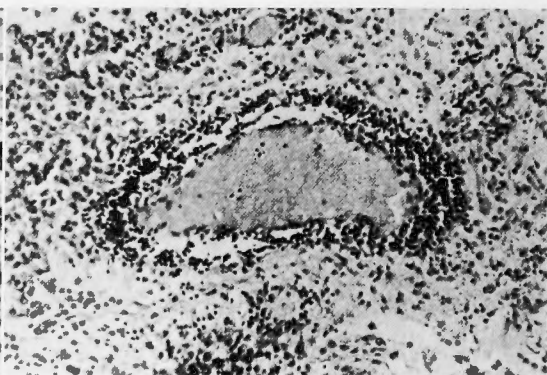


図16 No. 11 pinealoma. 原腫瘍, 血管周囲に群集せる lymphoid cell, H・E染色. $\times 100$.

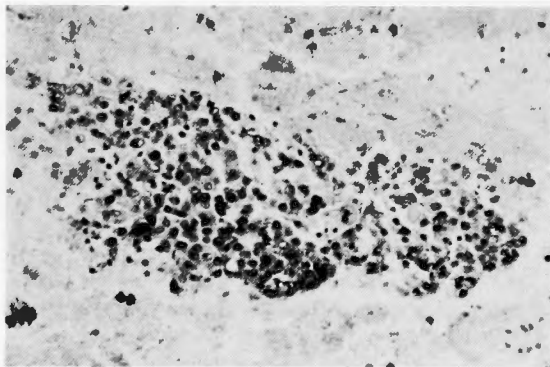


図17 No. 11 pinealoma. ラット脳内移植後1日, dual compositionを示す. H・E染色. $\times 170$.

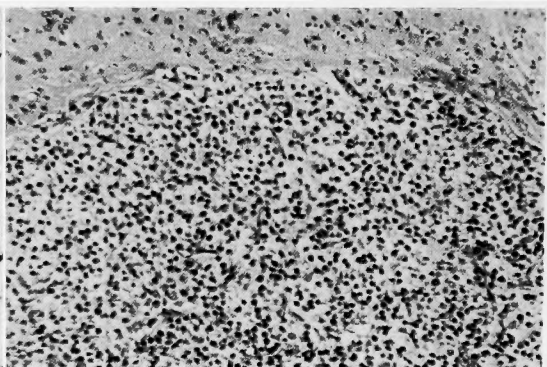


図18 No. 11 pinealoma. ラット脳内移植後80日, 発育腫瘍, H・E染色. $\times 100$.

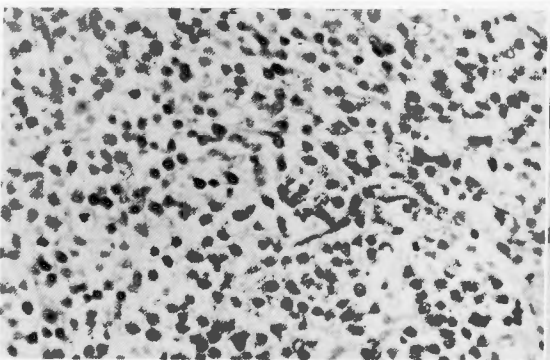


図19 No. 11 pinealoma. ラット脳内移植後80日, lymphoid cell 消失し epithelioid cell のみから構成される. H・E染色. $\times 200$.

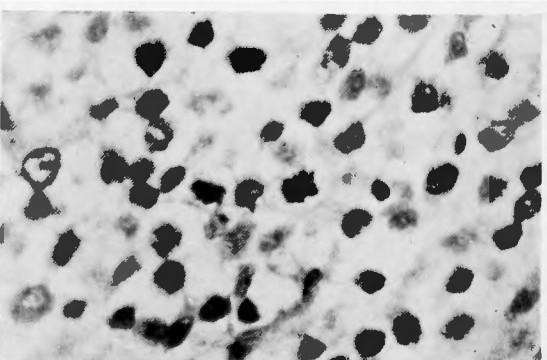


図20 No. 11 pinealoma. ラット脳内移植後80日, 核分裂像, H・E染色. $\times 570$.

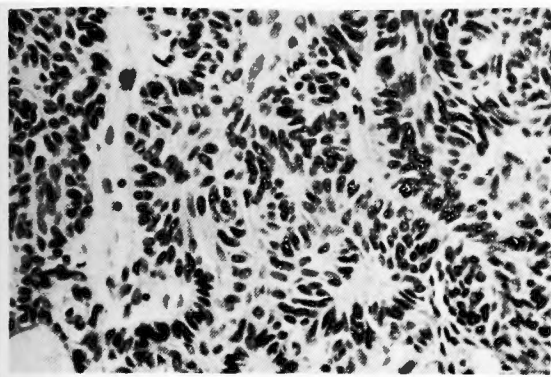


図21 No. 14 craniopharyngioma. 原腫瘍. H・E染色. ×200.

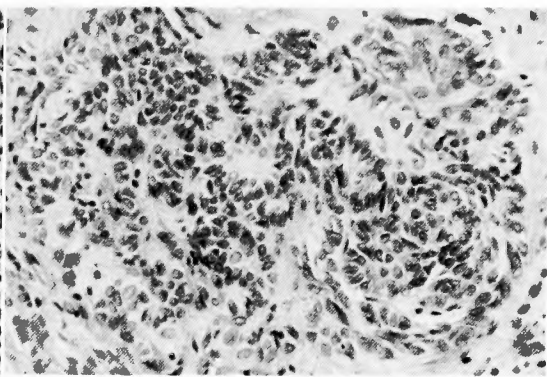


図22 No. 14 craniopharyngioma. ラット脳内移植後87日, H・E染色. ×200.

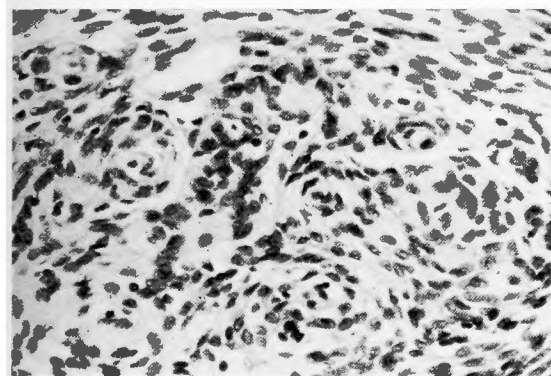


図23 No. 18 meningioma. 原腫瘍. H・E染色. ×200.

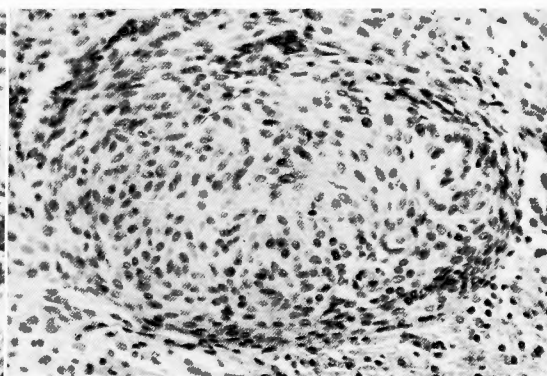


図24 No. 18 meningioma. ラット脳内移植後14日, H・E染色. ×150.



図25 No. 18 meningioma. ラット脳内移植後56日, H・E染色. ×200.

げます。又実験動物のレ線照射に当り御教示と御援助を賜った放射線医学教室田中敬正助手、橋本隆治助手に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Chesterman, F.C.: Intracranial Heterotransplantation of Human Tumours. *Brit. J. Cancer*, **9**, 51-61, 1955.
- 2) Dunham, L.J., and H.L. Stewart: A survey of Transplantable and Transmissible Animal Tumors. *J. Nat. Cancer Inst.*, **13**, 1299-1377, 1953.
- 3) Globus, J.H., and Silbert, S.: Pinealomas. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **25**, 937-985, 1931.
- 4) Greene, H.S.N.: The Transplantation of Tumors to the Brains of Heterologous Species. *Cancer Research*, **11**, 529-534, 1951.
- 5) Greene, H.S.N., and H. Arnold: The Homologous and Heterologous Transplantation of Brain and Brain Tumors. *J. Neurosurg.*, **2**, 315-331, 1945.
- 6) Horrax, G., and Bailey, P.: Tumors of the Pineal Body. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **13**, 423-467, 1925.
- 7) Knisely, R.M., and J.W. Kernohan: Heterologous Transplantation of Tumors of the Human Nervous System: Implantation in the Eye of the Guinea Pig. *J. Neuropath. & exper. Neurol.*, **10**, 416-419, 1951.
- 8) Martin, J.: The Transplantation of Human Brain Tumors into Animal Hosts. *J. Neuropath. & exper. Neurol.*, **10**, 40-47, 1951.
- 9) Morris, D.S., et al: Intraocular Transplantation of Heterologous Tissues. *Cancer Research*, **10**, 36-48, 1950.
- 10) Patterson, W. B., et al: Transplantable Human Cancers. *Cancer*, **10**, 1281-1291, 1957.
- 11) Pierce, B., et al: The Biology of Testicular Cancer II. Endocrinology of Transplanted Tumors. *Cancer Research*, **18**, 204-206, 1958.
- 12) Ringertz, N., et al: Tumors of the Pineal Region. *J. Neuropath. & exper. Neurol.*, **13**, 540-561, 1954.
- 13) Skiff, J. V., et al: Observations on the Heterologous Transplantation of Human Tumors. *Cancer Research*, **18**, 485-489, 1958.
- 14) Toolan, H.W.: Growth of Human Tumors in Cortisone-treated Laboratory Animals: The Possibility of Obtaining Permanently Transplantable Human Tumors. *Cancer Research*, **13**, 389-394, 1953.
- 15) Towbin, A.: The Heterologous Transplantation of Human Tumors. *Cancer Research*, **11**, 716-722, 1951.
- 16) 臼淵勇他: 累代移植にみられた肉腫3号の諸型に就て(続報). *日病会誌*, **47**, 542, 1958.
- 17) 吉田富三: 吉田肉腫—癌化学療法の基礎的研究—, 寧楽書房, 東京, 1952.
- 18) 吉田信夫他: 実験的脳腫瘍の形態学的研究 第1報 吉田肉腫の脳内接種に就て. *脳及神経*, **1**, 18~24, 1948.
- 19) Zülch, K. J.: *Brain Tumors*. American Edition, Springer, New York, 1957.